

COMPOSICIÓN DE CANNABIS

CAMPO

La invención se refiere a un método para tratar el cáncer o un síntoma asociado con el cáncer. La
5 invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un extracto de una
planta de Cannabis, y su uso en el tratamiento del cáncer o un síntoma asociado con el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La actividad biológica del Cannabis es bien conocida y lo ha convertido en un fármaco
10 “recreativo”. Sin embargo, con el descubrimiento de una clase de receptores cannabinoides (CB) y
el relajamiento de las leyes que regulan el consumo de Cannabis - en algunas jurisdicciones la
despenalización - ahora existe la oportunidad de explorar el potencial del Cannabis como fuente de
nuevas terapias.

Existe además un movimiento creciente de pacientes que padecen de enfermedades graves, como
15 el cáncer, para buscar remedios naturales como terapia alternativa o complementaria.

En consecuencia, existe una necesidad continua de desarrollar nuevos tratamientos para el cáncer o
sus síntomas, que se deriven, al menos en parte, de una fuente natural. Ventajosamente, la presente
invención puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende un extracto de
Cannabis que muestra una eficacia comparable a una quimioterapia existente contra el cáncer.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención proporciona un método para tratar el cáncer o un síntoma asociado con el cáncer que
comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una composición
farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis. En consecuencia, también se proporciona
25 una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más
portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier
combinación de estos.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un extracto de Cannabis en la preparación de un
medicamento para tratar el cáncer o un síntoma asociado con el cáncer.

30 Aún en otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para tratar el cáncer o un
síntoma asociado con el cáncer, en donde la composición farmacéutica comprende un extracto de
Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes

farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente solicitud se describirá en más detalle, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales:

La Figura 1 muestra un gráfico del volumen del tumor en el tiempo para xenoinjertos ectópicos de células de adenocarcinoma HER2 de mama humanas BT474 en ratones inmunodeficientes (desnudos) hembras tratados con (i) vehículo solo, (ii) THC y (iii) un extracto de Cannabis.

La Figura 2 muestra un gráfico del volumen del tumor en el tiempo para xenoinjertos ectópicos de células de adenocarcinoma HER2 de mama humanas BT474 en ratones inmunodeficientes (desnudos) hembras tratados con (i) vehículo solo, (ii) lapatinib, (iii) THC y (iv) la combinación de lapatinib y THC.

La Figura 3 muestra un gráfico del volumen del tumor en el tiempo para xenoinjertos ectópicos de células de adenocarcinoma HER2 de mama humanas BT474 en ratones inmunodeficientes (desnudos) hembras tratados con (i) vehículo, (ii) lapatinib, (iii) un extracto de Cannabis, y (iv) la combinación de lapatinib y el extracto de Cannabis.

La Figura 4 muestra un gráfico del volumen del tumor en el tiempo para xenoinjertos ectópicos de células de adenocarcinoma HER2 de mama humanas BT474 en ratones inmunodeficientes (desnudos) hembras tratados con (i) vehículo, (ii) lapatinib, (iii) la combinación de lapatinib y THC.

La Figura 5 muestra una serie de gráficos que comparan la actividad de THC y de un extracto de Cannabis (extracto rico en THC) contra (A) células BT474, (B) células HCC1954 y (C) células SKBR3. Las células BT474, HCC1954 y SKBR3 son todas células de cáncer de mama HER2.

La Figura 6 muestra una serie de gráficos que comparan la actividad de THC y de un extracto de Cannabis contra (A) células MDA-MB-231 y (B) células SUM159. Las células MDA-MB-231 y SUM159 son células de cáncer de mama triple negativo.

La Figura 7 muestra una serie de gráficos que comparan la actividad de THC y de un extracto de Cannabis contra (A) células MCF7 y (B) células T47D. Las células MCF7 y T47D son células de cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

La Figura 8 muestra un gráfico de la viabilidad celular como porcentaje frente al control de las diversas células de cáncer de mama después del tratamiento con un extracto de Cannabis.

DESCRIPCIÓN DE LA(S) MODALIDAD(ES)

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

- 5 Las plantas de Cannabis producen una amplia gama de metabolitos secundarios, incluidos cannabinoides, terpenos y terpenoides, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles, carotenoides y alcaloides. La mezcla de estos metabolitos secundarios varía en dependencia de varios factores, incluidos la variedad de Cannabis, la parte de la planta de Cannabis extraída, el método de extracción, el procesamiento del extracto y la estación.
- 10 Existen varias variedades de planta de Cannabis, que se han descrito en dos convenciones de denominación diferentes. Una de estas convenciones identifica tres especies diferentes de planta de Cannabis, a saber, Cannabis sativa Linnaeus, Cannabis indica LAM. y Cannabis ruderalis. Otra convención identifica todas las plantas de Cannabis como pertenecientes a la especie Cannabis sativa L., con las diversas variedades divididas entre varias subespecies, incluidas: Cannabis sativa
- 15 ssp. sativa y ssp. indica. Como se usa en la presente descripción, el término “Cannabis” se refiere a todas y cada una de estas variedades de plantas.

- Los extractos de Cannabis pueden prepararse mediante cualquier medio conocido en la técnica. Los extractos pueden formarse a partir de cualquier parte de la planta de Cannabis que contenga compuestos cannabinoides, terpénicos y terpenoides. Los extractos pueden formarse mediante el
- 20 contacto de un solvente extractor con una hoja, semilla, tricoma, flor, kif, migajas, brote, tallo o una combinación de estos. En algunas modalidades, el extracto se forma a partir de las flores y de las migajas de una planta de Cannabis. Puede usarse cualquier solvente extractor adecuado conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, propilenglicol, etc.), agua, hidrocarburos (por ejemplo, butano, hexano, etc.),
- 25 aceites (por ejemplo, aceite de oliva, aceite vegetal, aceite esencial, etc.), un solvente orgánico polar (por ejemplo, acetato de etilo, polietilenglicol, etc.) o un fluido supercrítico (por ejemplo, CO₂ líquido). El solvente extractor puede eliminarse completamente o parcialmente antes de la incorporación del extracto de Cannabis en la composición farmacéutica, o puede incluirse en la composición farmacéutica como un portador. El solvente extractor puede eliminarse calentando el
- 30 extracto opcionalmente a presión reducida (por ejemplo, al vacío). Se apreciará que algunos de los metabolitos vegetales más volátiles (como los terpenos) también pueden eliminarse con el solvente extractor. En consecuencia, en algunas modalidades, eliminar el solvente extractor puede

enriquecer la fracción de cannabinoides del extracto. En algunas modalidades, el extracto se filtra para eliminar el material particulado, por ejemplo, pasando el extracto a través de papel de filtro o un tamiz fino (por ejemplo, un tamiz con tamaños de poros de 5 μm).

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis se forma mediante la aplicación de calor y presión al material vegetal. Típicamente, en estas modalidades, no se requiere un solvente extractor.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis es un aceite de Cannabis. Como se usa en la presente descripción, un “aceite de Cannabis” es un extracto formado mediante el contacto de al menos una parte de una planta de Cannabis con un aceite. El aceite de extracción puede eliminarse opcionalmente. Los aceites de extracción pueden seleccionarse de aceite de oliva, aceite de cáñamo, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite vegetal, aceite de canola, aceite de semilla de uva, aceite de almendra, aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) y cualquier otro aceite comestible, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, pueden añadirse uno o más compuestos adicionales (por ejemplo, compuestos cannabinoides, terpénicos o terpenoides) al extracto de Cannabis. La adición de compuestos puede ser para compensar las variaciones naturales en las cantidades relativas de ciertos compuestos que se expresan en la planta de Cannabis. Los compuestos añadidos pueden ser versiones sintéticas de los compuestos deseados, pueden ser compuestos purificados obtenidos a partir de otros extractos de Cannabis, o pueden añadirse mediante la mezcla de dos o más extractos de Cannabis.

El término "cannabinoides" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier cannabinoide que se ha aislado de una planta de Cannabis o se ha producido sintéticamente para tener actividad que implique el sistema endocannabinoide.

El término “fracción cannabinoide” se usa para describir la combinación de compuestos cannabinoides presentes en el extracto de Cannabis.

El término "terpenos" o "terpenoides" como se usa en la presente descripción se refiere a una clase de moléculas de hidrocarburo, que frecuentemente proporcionan un olor único. Los terpenos se derivan de unidades de isopreno, que tiene la fórmula molecular C_5H_8 . La fórmula molecular básica de los terpenos son múltiplos de la unidad de isopreno, es decir, $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$, donde n es el número de unidades de isopreno enlazadas. Los terpenoides son compuestos terpénicos que se han metabolizado aún más en la planta, típicamente a través de un proceso oxidativo y por lo tanto contienen generalmente al menos un átomo de oxígeno.

El término “fracción de terpeno” se usa para describir la combinación de compuestos terpénicos y terpenoides presentes en el extracto de Cannabis.

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes
5 farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos, en donde el extracto de Cannabis comprende ya sea:

A.

- ≥ 0.3 % p/p de fracción de terpeno;
- ≥ 50 % p/p de Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC);
- 10 - ≥ 0.3 % p/p de Cannabigerol (CBG); y
- ≤ 0.5 % p/p de Cannabinodiol (CBN)

o

B.

- ≥ 0.5 % p/p de fracción de terpeno;
- 15 - ≥ 60 % p/p de CBD;
- ≤ 3 % p/p de THC; y
- ≤ 0.1 % p/p de CBN.

Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto de Cannabis y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes
20 farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos, el extracto de Cannabis que comprende una fracción de terpeno que comprende:

- β -cariofileno en una cantidad de al menos 11 % en peso de la fracción de terpeno, y uno o más de:

- linalool en una cantidad de al menos 5 % en peso de la fracción de terpeno; y
- 25 - β -pineno en una cantidad de al menos 1 % en peso de la fracción de terpeno.

Fracción de cannabinoides

La fracción de cannabinoides representa típicamente la mayoría de los compuestos presentes en el extracto de Cannabis.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender aproximadamente 35 % a
30 aproximadamente 95 % en peso de cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 70 % o aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % en peso del extracto de Cannabis. En algunas modalidades, el extracto

de Cannabis comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 65 % en peso de no cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso o aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso de no cannabinoides.

- 5 Hasta la fecha, se han identificado más de 100 cannabinoides en plantas de Cannabis. Puede encontrarse una lista completa de estos cannabinoides en Mahmoud A. El Sohly y Waseem Gul, “Constituents of Cannabis Sativa.” En Handbook of Cannabis Roger Pertwee (Ed.) Oxford University Press (2014) (ISBN: 9780199662685). Los cannabinoides que se han identificado en las plantas de Cannabis incluyen: Cannabigerol (E)-CBG-C5, Cannabigerol monometil éter (E)-CBGM-C5 A, Ácido cannabigerólico A (Z)-CBGA-C5 A, Cannabigerovarina (E)-CBGV-C3, 10 Ácido cannabigerólico A (E)-CBGA-C5 A, Ácido cannabigerólico A monometil éter (E)CBGAM-C5 A y Ácido Cannabigerovarínico A (E)-CBGVAC3A; (±)-Cannabicromeno CBC-C5, Ácido (±)-Cannabicroménico A CBCA-C5 A, (±)-Cannabivaricromeno, (±)-Cannabicromevarina CBCV-C3, Ácido (±)-Cannabicromevarínico A CBCVA-C3 A; (-)-Cannabidiol CBD-C5, Cannabidiol 15 monometil éter CBDMC5, Cannabidiol-C4 CBD-C4, (-)-Cannabidivarina CBDVC3, Cannabidiorcol CBD-Cl, Ácido Cannabidiólico CBDA-C5, Ácido Cannabidivarínico CBDVA-C3; Cannabinodiol CBND-C5, Cannabinodivarina CBND-C3; Δ^9 -Tetrahidrocannabinol Δ^9 -THC-C5, 9-Tetrahidrocannabinol-C4 Δ^9 -THCC4, Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina Δ^9 -THCV-C3, Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcol Δ^9 -THCO-Cl, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico A Δ^9 -THCA-C5 A, 20 Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico B Δ^9 -THCA-C5 B, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico-C4 A y/o B Δ^9 -THCA-C4 A y/o B, Ácido Δ^9 -Tetrahidro-cannabivarínico A Δ^9 -THCVA-C3 A, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcólico A y/o B Δ^9 -THCOA-Cl A y/o B), (-)- Δ^8 -trans-(6aR,10aR)- Δ^8 -Tetrahidrocannabinol Δ^8 -THC-C5, Ácido (-)- Δ^8 -trans-(6aR,10aR)-Tetrahidrocannabinólico A Δ^8 -THCA-C5 A, 25 (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (-)-cis- Δ^9 -THC-C5; Cannabinol CBN-C5, Cannabinol-C4 CBN-C4, Cannabivarina CBN-C3, Cannabinol C2 CBN-C2, Cannabiorcol CBN-Cl, Ácido Cannabinólico A CBNA-C5 A, Cannabinol metil éter CBNM-C5, (-)-(9R,10R)-trans-Cannabitriol (-)-trans-CBT-C5, (+)-(9S,10S)-Cannabitriol (+)-trans-CBT-C5, (±)-(9R,10S/9S,10R)—); Cannabitriol (±)-cis-CBT-C5, (-)-(9R,10R)-trans-10-O-Etil-cannabitriol (-)-trans-CBT-OEt-C5, 30 (±)-(9R,10R/9S,10S)-Cannabitriol-C3 (±)-trans-CBT-C3, 8,9-Dihidroxi- Δ^6 a(10a)-tetrahidrocannabinol 8,9-Di-OH-CBT-C5, Ácido Cannabidiólico A cannabitriol éster CBDA-C5 9-OH-CBT-C5 éster, (-)-(6aR,9S,10S,10aR)-9,10-Dihidroxi-hexahidrocannabinol, Cannabiripsol,

Cannabiripsol-C5, (-)-6a,7,10a-Trihidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (-)-Cannabitetrol, 10-Oxo- Δ^6 a(10a)tetrahidrocannabinol (THC); (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoina CBE-C5, (5aS,6S,9R,9aR)-C3-Cannabielsoina CBE-C3, Ácido (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoico A CBEA-C5 A, Ácido (5aS,6S,9R,9aR)-Cannabielsoico B CBEA-C5 B; ácido (5aS,6S,9R,9aR)-C3-Cannabielsoico B CBEA-C3 B, Cannabiglendol-C3 OH-iso-HHCV-C3, Dehidrocannabifuran DCBF-C5, Cannabifuran CBF-C5), (-)- Δ^7 -trans-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabinol, ($\pm$)- Δ^7 -1,2-cis-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-Isotetrahidrocannabivarina, (-)- Δ^7 -trans-(1R,3R,6R)-Isotetrahidrocannabivarina; ($\pm$)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabiciólol CBL-C5, ácido ($\pm$)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabiciólólico A CBLA-C5 A, ($\pm$)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-Cannabiciolovarina CBLV-C3; Cannabicitran CBTC5; Cannabicromanona CBCN-C5, CannabicromanonaC3 CBCN-C3, y Cannabicoumaronona CBCON-C5.

La fracción de cannabinoides puede comprender un cannabinoide principal.

El cannabinoide principal puede ser Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) o cannabidiol (CBD). El cannabinoide principal puede estar presente en el extracto de Cannabis en una cantidad de al menos aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 55 % en peso del extracto de Cannabis. En consecuencia, cuando el cannabinoide principal es THC, el extracto de Cannabis puede comprender al menos aproximadamente 40 %, 45 %, 50 % o 55 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), por ejemplo, 40-97 % o 50-90 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Cuando el cannabinoide principal es CBD, el extracto de Cannabis puede comprender al menos aproximadamente 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 % en peso de CBD, por ejemplo, 40-97 % o 50-90 % en peso de CBD.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis está enriquecido en uno u otro de THC o CBD. Se ha demostrado que los endocannabinoides (es decir, cannabinoides de origen natural), incluidos THC y CBD, interactúan con una clase de receptores acoplados a proteína G (GPCR) llamados los “receptores cannabinoides”, por ejemplo, los receptores CB1 o CB2. Sin embargo, los compuestos cannabinoides relacionados estructuralmente pueden tener una actividad muy diferente. Por ejemplo, se ha informado que el THC es un agonista de CB1 y que el CBD es un antagonista de CB1. En consecuencia, en la presente invención, el extracto de Cannabis contiene 50-90 % en peso de solo uno de THC y CBD. Se apreciará que los extractos de Cannabis que comprenden 50-90 % de THC, pueden comprender bajas cantidades de CBD, por ejemplo, menos de 50 % en peso de CBD, o menos de 40 %, 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 % o 0.1 % en peso

de CDB, o pueden no comprender ninguna cantidad medible de CDB. De manera similar, los extractos de Cannabis que comprenden 50-90 % de CBD, pueden comprender bajas cantidades de THC, por ejemplo, menos de 50 % en peso de THC, o menos de 40 %, 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 % o 0.1 % en peso de THC o pueden no comprender ninguna cantidad medible de THC.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender 50-80 % en peso de THC o CBD, 50-75 % en peso de THC o CBD, 50-70 % en peso de THC o CBD, 50-65 % en peso de THC o CBD, 52-80 % en peso de THC o CBD, 53-80 % de THC o CBD, o 52-65 % en peso de THC o CBD.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender THC y CBD en un peso combinado de 50-90 % en peso de la composición. En estas modalidades, la relación de THC con respecto a CBD puede ser de aproximadamente 1:1, por ejemplo, la relación de THC con respecto a CBD puede ser de 100:0 a 0:100, 100:1 a 1:100, 80:1 a 1:80, 60:1 a 1:60, 40:1 a 1:40 o 20:1 a 1:20.

Típicamente, el extracto de Cannabis puede comprender además otros cannabinoides además de THC y/o CBD. Estos cannabinoides incluyen ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico (THCA), Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV), (-)-Cannabidivarina (CBDV), Cannabinodiol (CBN) y Cannabigerol (CBG). Cada uno de estos cannabinoides puede estar presente en una cantidad de 0.001 % a 40 % en peso del extracto de Cannabis. Por ejemplo, el CBN puede estar presente en una cantidad de no más de 0.5 % en peso del extracto, por ejemplo, no más de 0.4 %, 0.3 %, 0.2 % o 0.1 % en peso del extracto. El CBN puede estar presente en el extracto de Cannabis en una cantidad de 0.001-0.5 % o 0.001-0.1 % en peso. El CBG puede estar presente en una cantidad de al menos 0.3 % en peso del extracto, por ejemplo, 0.3-10 % o 0.35-5 % en peso del extracto.

En algunas modalidades, ciertos cannabinoides pueden estar ausentes o presentes en cantidades no detectables (por ejemplo, menos de 0.001 % en peso del analito). En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede excluir uno o más de los siguientes cannabinoides: Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina (THCV), Ácido Cannabidiólico (CBDA), Cannabinodiol (CBN), (-)-Cannabidivarina (CBDV) y Cannabicromeno (CBC).

Fracción de terpeno

El extracto de Cannabis comprende compuestos no cannabinoides, que típicamente incluyen una fracción de terpeno. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende una fracción de terpeno en una cantidad de menos de 50 % en peso, por ejemplo, menos de 45 %, 40 %, 35 %, 30

%, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % en peso del extracto.

En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender compuestos de terpeno y terpenoides en una cantidad de al menos 0.001 % en peso del extracto, por ejemplo, al menos 0.005 %, 0.01 %, 0.05 %, 0.1 %, 0.2 %, 0.25 %, 0.3 %, 0.35 %, 0.4 %, 0.45 %, 0.5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 10 %, 15 % o más del peso total del extracto. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis comprende aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 50 % en peso de compuestos terpénicos y terpenoides, por ejemplo, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 6 % en peso o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

Típicamente, la fracción de terpeno en el material vegetal usado para formar el extracto puede tener un perfil de terpeno/terpenoide diferente al perfil de terpeno del extracto final, tanto en términos de las cantidades de compuestos específicos en la fracción de terpeno como del peso de la fracción de terpeno en relación con los otros componentes. Por ejemplo, una flor de Cannabis puede comprender aproximadamente 20 % en peso de cannabinoides y aproximadamente 3 % en peso de terpenos. Después de la extracción y concentración (es decir, la eliminación del solvente extractor), la cantidad de cannabinoides puede aumentar a una cantidad de aproximadamente 50-90 % en peso y la fracción de terpeno puede ascender a aproximadamente 0.1-6 % en peso del extracto de Cannabis. Este escenario típico muestra que mientras los cannabinoides se concentran cuando se elimina el solvente extractor, la cantidad relativa de la fracción de terpeno se reduce, probablemente debido a la volatilidad de muchos de los terpenos/terpenoides presentes en la fracción de terpeno. Por lo tanto, el perfil de la fracción de terpeno presente en el extracto de Cannabis es significativamente diferente del perfil de la fracción de terpeno que existe en la Naturaleza.

La eficacia de una composición farmacéutica puede mejorarse cuando la fracción de terpeno tiene un cierto perfil, es decir, una cierta proporción de terpenos/terpenoides particulares están presentes en el extracto. Se considera que el aumento de la eficacia puede ser sinérgico (es decir, no aditivo). También se considera que la presencia de componentes específicos en la fracción de terpeno puede mejorar la tolerancia del paciente a la terapia con cannabinoides.

También se ha identificado una variedad de terpenos y terpenoides en los extractos de Cannabis, incluidos monoterpenos, monoterpenoides, sesquiterpenos y sesquiterpenoides. Por ejemplo, se han identificado los siguientes terpenos y terpenoides en los extractos de Cannabis:

Aloaromadendreno, hexanoato de alilo, benzaldehído, (Z)-a-cis-bergamoteno, (Z)-a-trans-bergamoteno, β -bisabolol, epi-a-bisabolol, β -bisaboleno, borneol (canfol), cis- γ -bisaboleno, acetato de bomeol (acetato de bomilo), α -cadineno, canfeno, canfor, cis-carveol, cariofileno (β -cariofileno), α -humuleno (α -cariofileno), γ -cadineno, Δ -3-careno, óxido de cariofileno, 1,8-cineol, citral A, citral B, cinnameldehído, α -copaeno (aglaieno), γ -curcumeno, β -cimeno, β -elemeno, γ -elemeno, decdienoato etilo, etil maltol, propionato de etilo, etilvinilina, eucaliptol, α -eudesmol, β -eudesmol, γ -eudesmol, eugenol, cis- β -farneseno ((Z)- β -farneseno), trans- α -farneseno, trans- β -farneseno, trans- γ -bisabolena, fenchona, fenchol (norbomanol, β -fenchol), geraniol, α -guaiano, guaíol, antranilato de metilo, salicilato de metilo, 2-metil-4-heptanona, 3-metil-4-heptanona, acetato de hexilo, ipsdienol, acetato de isoamilo, lemenol, limoneno, d-limoneno (limoneno), linolool (alcohol linalílico, β -linolool), α -longipineno, mentol, γ -muuroleno, mirceno (β -mirceno), nerolidol, trans-nerolidol, nerol, β -ocimeno (cis-ocimeno), acetato de octilo, α -felandreno, fitol, α -pineno (2-pineno), β -pineno, pulegona, sabineno, hidrato de cis-sabineno (cis-tujanol), β -selineno, α -selineno, γ -terpineno, terpinoleno (isoterpino), terpineol (α -terpineol), terpineol-4-ol, α -terpineno (terpileno), α -tujeno (origaneno), vainillina, viridifloreño (ledeno) y α -ilange.

Se considera que la presencia de los terpenos/terpenoides particulares en las cantidades especificadas presentes en la fracción de terpeno se asocia con una mayor eficacia de la composición farmacéutica en estudios in vivo (ver el Ejemplo 2).

El extracto de Cannabis incluido en las composiciones farmacéuticas comprende β -cariofileno en una cantidad de al menos 11 % en peso de la fracción de terpeno. Se considera que el β -cariofileno puede contrarrestar los efectos sedantes de algunos de los cannabinoides.

En algunas modalidades, el extracto comprende β -cariofileno en una cantidad de al menos aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 % o aproximadamente 15 % en peso de la fracción de terpeno. En algunas modalidades, el extracto comprende menos de aproximadamente 60 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 50 %, o aproximadamente 45 % en peso de la fracción de terpeno. Cualquiera de los niveles mínimos pueden combinarse con un nivel máximo sin limitación, excepto por el requisito de que el nivel mínimo esté por debajo del nivel máximo de agua. Por ejemplo, en algunas modalidades, el extracto puede comprender β -cariofileno en una cantidad de 11 % a 60 % en peso de la fracción de terpeno total, por ejemplo, de 13 % a 60 %, de 14 % a 60 %, de 15 % a 60 %, de 15 % a 50 % o de 15 % a 45 % en peso de la fracción de terpeno.

El extracto de Cannabis puede comprender además uno o más de: β -mirceno, D-limoneno, linalool,

un nerolidol (por ejemplo, nerolidol 1 y/o 2) y un pineno (por ejemplo, α -pineno y/o β -pineno).

En algunas modalidades, el extracto comprende además β -mirceno. Se considera que el β -mirceno puede mejorar la biodisponibilidad de los cannabinoides presentes en el extracto y/o puede ayudar a permitir que los cannabinoides atraviesen la barrera hematoencefálica. El mirceno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos 0.4 % en peso de la composición total, por ejemplo, de 0.4 % a aproximadamente 40 % en peso de la composición total. El mirceno puede estar presente en el extracto en una cantidad de hasta 50 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.05 % a 50 % en peso, de 0.05 % a 25 % en peso, de 0.05 % a 5 % en peso de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, la relación de β -cariofileno con respecto a mirceno es mayor que aproximadamente 30:1, por ejemplo, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1 o 97.5:1. En algunas modalidades, la relación de β -cariofileno con respecto a mirceno es menor que 170:1, por ejemplo, 160:1, 150:1, 140:1 o 130:1. En algunas modalidades, la relación de β -cariofileno con respecto a mirceno está dentro de un intervalo particular de relaciones, como cualquier combinación de las relaciones descritas anteriormente, por ejemplo, de 30:1 a 170:1, 40:1 a 160:1, 50:1 a 150:1, 60:1 a 140:1, 70:1 a 130:1, 80:1 a 120:1 o 90:1 a 110:1.

El limoneno es un monoterpeno cíclico que tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. Existe una serie de diferentes isómeros de origen natural; sin embargo, la forma más común es el isómero dextrorrotatorio, a saber D-limoneno. El limoneno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente 0.1 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.1 a aproximadamente 10 % en peso de la fracción de terpeno. En algunas modalidades, el limoneno está ausente del extracto, o solo está presente en una cantidad por debajo del límite de detección.

El linalool es un terpenoide que se encuentra en muchas plantas de flores y especias que tienen la fórmula molecular $C_{10}H_{18}O$. Se considera que cuando el linalool está presente en un extracto de Cannabis, puede proporcionar un efecto sedante. En algunas modalidades, el linalool puede estar presente en una cantidad de al menos 0.05 % en peso de la fracción de terpeno. En algunas modalidades preferidas, el linalool está presente en una cantidad de al menos 5 % en peso de la fracción de terpeno. En otras modalidades, el linalool está presente en una cantidad de desde 0.05 % a 25 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.1 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno.

El nerolidol es un sesquiterpenoide que tiene la fórmula molecular de $C_{15}H_{26}O$. Este existe en la

Naturaleza en dos formas isoméricas, a saber nerolidol 1 y nerolidol 2, que difieren en la geometría alrededor de una olefina central, es decir, isómeros cis o trans. El extracto puede comprender nerolidol (es decir, tanto nerolidol 1 como nerolidol 2) en una cantidad de al menos 0.01 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.01 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno.

5 Típicamente, el nerolidol 1 está presente en una cantidad mayor en relación con el nerolidol 2; sin embargo, en otras modalidades, el nerolidol 2 puede estar presente en una cantidad mayor en relación con el nerolidol 1. La relación de nerolidol 1 con respecto a nerolidol 2 puede ser aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:3, aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:4, aproximadamente 5:1, o
10 alrededor de 1:5. En algunas modalidades, el nerolidol 1 o el nerolidol 2 puede estar ausente (o estar presente en una cantidad por debajo del límite de detección). El nerolidol 1 puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente el 0.01 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.01 % a 20 % o de 0.1 a 15 % en peso de la fracción de terpeno. El nerolidol 2 puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos
15 aproximadamente el 0.01 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, 0.01 % a 5 % o 0.1 % a 2 % en peso de la fracción de terpeno.

El pineno es un monoterpeno bicíclico que tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. El pineno se encuentra en la Naturaleza en dos formas isoméricas: α -pineno y β -pineno. El extracto puede comprender pineno (es decir, α -pineno y β -pineno) en una cantidad de al menos 5 % en peso de la
20 fracción de terpeno, por ejemplo, al menos 6 %, 8 %, 10 %, 15 % o 20 % en peso de la composición. En algunas modalidades, el α -pineno está presente en cantidad mayor en relación con el β -pineno. En otras modalidades, el β -pineno está presente en una cantidad mayor en relación con el α -pineno. La relación de α -pineno con respecto a β -pineno puede ser aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:10,
25 aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:15, aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:20, aproximadamente 25:1, aproximadamente 1:25, aproximadamente 30:1 o aproximadamente 1:30. En algunas modalidades, el α -pineno o el β -pineno pueden estar ausentes (o presentes en una cantidad por debajo del límite de detección). El α -pineno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente 0.01 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de
30 0.01 % a 5 % en peso. El β -pineno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente 0.01 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de 0.01 % a 50 % o de 5 % a 40 % en peso de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, la fracción de terpeno puede estar presente en la composición en una cantidad de 0.01 % a 6 % en peso del extracto y puede comprender:

- β -cariofileno en una cantidad de desde 11 % a 50 % en peso de la fracción de terpeno;
- opcionalmente β -mirceno en una cantidad de desde 0.01 % a 40 % en peso de la fracción de terpeno;
- opcionalmente D-limoneno en una cantidad de desde 0.01 % a 10 % en peso de la fracción de terpeno;
- opcionalmente linalool en una cantidad de desde 5 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno;
- opcionalmente β -pineno en una cantidad de desde 1 % a 50 % en peso de la fracción de terpeno;
- opcionalmente α -pineno en una cantidad de desde 0.01 % a 5 % en peso de la fracción de terpeno;
- opcionalmente nerolidol 1 en una cantidad de desde 0.01 % a 20 % en peso de la fracción de terpeno; y
- opcionalmente nerolidol 2 en una cantidad de 0.001 % a 5 % en peso de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, el extracto comprende además humuleno. Se considera que el humuleno puede mejorar las propiedades sedantes del extracto. El humuleno también se llama a veces α -cariofileno. El humuleno puede estar presente en el extracto en una cantidad de al menos aproximadamente 1 % en peso de la fracción de terpeno, por ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % o aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de la fracción de terpeno.

En algunas modalidades, la relación de humuleno con respecto a mirceno es mayor que aproximadamente 12:1, por ejemplo, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1 o 28:1. En algunas modalidades, la relación de humuleno con respecto a mirceno es menor que 50:1, por ejemplo, 45:1, 40:1, 38:1, 36:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1 o 30:1. En algunas modalidades, la relación de humuleno con respecto a mirceno está dentro de un intervalo particular de relaciones, como cualquier combinación de las relaciones descritas anteriormente, por ejemplo, de 14:1 a 50:1, 16:1 a 40:1, 18:1 a 38:1, 20:1 a 36:1, 22:1 a 34:1, 24:1 a 33:1 o 26:1 a 30:1.

El extracto de Cannabis puede incluir terpenos y terpenoides adicionales que, se considera, también potencian la eficacia de las composiciones farmacéuticas. Estos terpenos pueden incluir uno o más de α -bisabolol, óxido de cariofileno, p-cimeno, isopulegol, ocimeno, α -terpineno, γ -terpineno, δ -s-careno, guaíol y terpinoleno.

En algunas modalidades, los terpenos o terpenoides específicos pueden estar ausentes o presentes en cantidades no detectables (por ejemplo, menos de 0.001 % en peso del analito). En algunas modalidades, en el extracto de Cannabis uno o más de los siguientes terpenos o terpenoides están ausentes, o están presentes en cantidades no detectables: canfeno, δ -s-careno, geraniol, guaíol y D-limoneno.

Un extracto de Cannabis ilustrativo se encuentra en la tabla más adelante. Las cantidades de cannabinoides se informan según lo determinado mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y las cantidades de terpenos se informan según lo determinado mediante cromatografía de gases (GC). Se apreciará que, dado que el extracto de Cannabis se obtiene de la Naturaleza, la cantidad de cada componente puede variar en algunos casos en +/- 10 %, +/- 25 % o +/- 50 %. Los intervalos de las cantidades que corresponden a cada uno de estos límites para tener en cuenta la variación potencial en la composición también se muestran en la siguiente tabla.

Compuesto	Cantidad (% en peso de la composición total)	+/- 10 %	+/- 25 %	+/- 50 %
THCA	0.345	0.311-0.380	0.259-0.431	0.1725-0.5175
THC	55.131	49.618-60.644	41.348-68.914	27.5655-82.6965
THCV	No detectado (ND)			
CBD	ND			
CBDA	ND			
CBG	0.367	0.330-0.404	0.275-0.459	0.1835-0.5505
CBN	ND			
CBC	ND			
α -bisabolol	0.018	0.016-0.020	0.0135-0.0225	0.009-0.027
canfeno	ND			
δ -s-careno	ND			
β - cariofileno	0.195	0.176-0.215	0.146-0.244	0.0975-0.2925
Óxido de cariofileno	0.003	0.0027-0.0033	0.00225-0.00375	0.0015-0.0045
p-cimeno	0.018	0.0162-0.0198	0.0135-0.0225	0.009-0.027
geraniol	ND			
guaíol	ND			
α -humuleno	0.056	0.0504-0.0616	0.042-0.070	0.028-0.084

	isopulegol	0.002	0.0018-0.0022	0.0015-0.0025	0.001-0.003
	D-limoneno	ND			
	linalool	0.062	0.056-0.068	0.047-0.078	0.031-0.093
	β -mirceno	0.002	0.0018-0.0022	0.0015-0.0025	0.001-0.003
	nerolidol 1	0.036	0.032-0.040	0.027-0.045	0.018-0.054
5	nerolidol 2	0.008	0.0072-0.0088	0.006-0.010	0.004-0.012
	ocimeno	0.005	0.0045-0.0055	0.00375-0.00625	0.0025-0.0075
	α -pineno	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
	β -pineno	0.032	0.0288-0.0352	0.024-0.04	0.016-0.048
	α -terpineno	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
	γ -terpineno	0.001	0.0009-0.0011	0.00075-0.00125	0.0005-0.0015
10	terpinoleno	0.002	0.0018-0.0022	0.0015-0.0025	0.001-0.003
	Masa (fracción de terpeno)	0.442	0.3978-0.4862	0.3315-0.5525	0.221-0.663
	Masa (% de extracto total)	56.285	50.657-61.914	42.214-70.356	28.143-84.428

La composición farmacéutica puede comprender además uno o más portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de estos.

El portador, diluyente, adyuvante y/o excipiente son “farmacéuticamente aceptables” lo que significa que son compatibles con los otros ingredientes de la composición y no son perjudiciales para un sujeto durante o después de la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica (Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams Wilkins). El portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador incluido en la Farmacopea/Formulario Nacional de Estados Unidos (USP/NF), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea (EP) o la Farmacopea Japonesa (JP). En algunas modalidades, el portador, diluyente, adyuvante y/o excipiente puede ser no natural (por ejemplo, producido sintéticamente).

Las composición farmacéutica incluye las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

El extracto de Cannabis, junto con un adyuvante, portador, excipiente o diluyente convencional, puede ponerse, por lo tanto, en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de estas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenos con el mismo, todo para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en la forma de soluciones inyectable estériles para uso parenteral (que incluyen subcutáneo).

Tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de estas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diaria que pretende emplearse.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir del extracto de Cannabis de la presente descripción, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispensables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material encapsulante.

Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término “preparación” pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto está en asociación con él. Similarmente, se incluyen sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilenglicol en agua. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol.

Las composiciones en forma líquida estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires estériles. El extracto de Cannabis puede suspenderse en un portador

farmacéuticamente aceptable, como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos.

Otras preparaciones en forma líquida incluyen las preparadas mediante la combinación del extracto de Cannabis con uno o más aceites (por ejemplo, un aceite esencial) o ceras obtenidos naturalmente. Un “aceite esencial” es un aceite obtenido mediante extracción (por ejemplo, extracción con vapor o mediante el contacto del material vegetal con un solvente extractor) o prensado, que contiene componentes principalmente hidrófobos y generalmente fragantes del material vegetal. Los aceites y ceras obtenidos naturalmente adecuados incluyen aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite esencial de árnica, aceite esencial de lavanda, aceite esencial de espiga de lavanda, aceite esencial de incienso, aceite esencial de hierba limón, aceite esencial de hoja de canela, aceite esencial cineol de romero, aceite esencial de romero, aceite esencial de bergamota, aceite esencial de mirra, aceite esencial de salvia, aceite de coco, cera de abejas y aceite de cáñamo.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampulas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores de múltiples dosis con un conservante adicionado. Las composiciones pueden tomar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización de la solución, para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre pirógenos, antes del uso.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen las soluciones o dispersiones inyectables estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles. Estas deberían ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y pueden conservarse contra la oxidación y la acción contaminante de los microorganismos como bacterias u hongos.

El solvente o medio de dispersión de la solución o dispersión inyectable puede contener cualquiera de los sistemas de solventes o portadores convencionales y puede contener, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden suministrarse mediante cualquier ruta apropiada que incluye la inyección intravenosa, intramuscular, intracerebral, intratecal, epidural o infusión.

5 Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del extracto de Cannabis en la cantidad requerida en el portador apropiado con diversos ingredientes diferentes como los enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones
10 inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío o liofilización de una suspensión anteriormente esterilizada del ingrediente activo más cualquiera de los ingredientes adicionales deseados.

Cuando los ingredientes activos se protegen adecuadamente pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable, o pueden encerrarse en
15 una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el ingrediente activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

La cantidad de ingrediente activo en las composiciones terapéuticamente útiles debería ser
20 suficiente para que se obtenga una dosificación adecuada.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener además los componentes que se enumeran a continuación: un aglutinante como goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; y puede añadirse un
25 agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente saborizante como menta, aceite de menta verde, o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, adicionalmente a los materiales del tipo anterior, un portador líquido.

Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para de cualquier otra manera modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o
30 cápsulas pueden estar recubiertas con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier

material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el(los) compuesto(s) activo(s) puede(n) incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida, incluidas las que permiten el suministro específico del péptido activo a regiones específicas del intestino.

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes, sabores, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según sea conveniente. Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden obtenerse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares.

Se incluyen, además, preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones de formas líquidas para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para la administración tópica a la epidermis los ingredientes activos pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes de espesamiento y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden

proporcionarse en forma única o de múltiples dosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede lograrse si se administra al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión.

En el caso de un aerosol, esto puede lograrse, por ejemplo, por medio de una bomba de aerosol de atomización dosificadora. Para mejorar el suministro y la retención nasal los compuestos de acuerdo con la invención pueden encapsularse con ciclodextrinas o formularse con otros agentes que se espera que mejoren el suministro y la retención en la mucosa nasal.

La administración al tracto respiratorio también puede lograrse por medio de una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se proporciona en un empaque presurizado con un propulsor adecuado como un clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

El aerosol convenientemente puede contener además un surfactante como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

Alternativamente los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente el portador en polvo puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o empaques tipo ampolla a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

En formulaciones destinadas para la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 a 10 micrones o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización.

Cuando sea conveniente, pueden emplearse las formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación sostenida del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empacada, el empaque contiene cantidades discretas de la preparación, como comprimidos, cápsulas y polvos empacados en frascos o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una

cápsula, tableta, sello, o la propia pastilla, o puede ser la cantidad adecuada de cualquiera de estas en forma empacada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación

5 unitaria como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La descripción de las formas unitarias de dosificación depende de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico
10 particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición de tal material activo para el tratamiento del cáncer o de un síntoma asociado en sujetos vivos que tienen una enfermedad en la cual la salud corporal se afectada.

En la presente descripción se describen además composiciones sin un portador donde las composiciones están en forma de dosificación unitaria. En consecuencia, se proporciona además
15 un medicamento que comprende el extracto de Cannabis.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además un agente activo diferente del extracto de Cannabis. Puede usarse cualquier agente activo adecuado siempre que la actividad del agente activo y/o del extracto de Cannabis no disminuya cuando se combinen. Preferentemente, el agente activo es un fármaco anticancerígeno. Los fármacos anticancerígenos
20 adecuados incluyen trastuzumab (por ejemplo, Herceptin.RTM.) o inhibidores de la proteína tirosina quinasa (por ejemplo, lapatinib (por ejemplo, Tykerb.RTM.)). En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado anteriormente, o se le administra actualmente, un inhibidor de la aromatasa. En algunas modalidades, el inhibidor de la aromatasa se selecciona entre aminoglutetimida, testolactona (por ejemplo, Teslac.RTM.), anastrozol (por ejemplo,
25 Arimidex.RTM.), letrozol (por ejemplo, Femara.RTM.), exemestano (por ejemplo, Aromasin.RTM.), vorozol (por ejemplo, Rivisor.RTM.), formestano (por ejemplo, Lentaron.RTM.), acetato de megestrol (por ejemplo, Megase.RTM.) y fadrozol (por ejemplo, Afema.RTM.). En algunas modalidades, a un sujeto con cáncer de mama se le ha administrado anteriormente, o se le administra actualmente, un antagonista de ER. En algunas modalidades, se
30 ha determinado anteriormente que el sujeto tiene cáncer de mama ER positivo. Los antagonistas de ER ilustrativos no limitantes incluyen tamoxifeno (por ejemplo, Nolvadex.RTM., Istubal.RTM. y Valodex.RTM.) y fulvestrant (por ejemplo, Faslodex.RTM.) o una combinación de estos.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto, también se proporciona un método para tratar el cáncer o un síntoma asociado con el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar el cáncer o un síntoma asociado con el cáncer. En particular, las composiciones farmacéuticas pueden ser eficaces en el tratamiento de un cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama HER2 positivo, triple negativo y/o con receptores hormonales positivos. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama HER2 positivo. El cáncer de mama HER2 positivo es una de las formas más agresivas de cáncer de
- 10 mama, y representa aproximadamente el 20 % de todos los cánceres de mama. HER2 es la abreviatura para “receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2” que es una proteína expresada por células tumorales de mama HER2 positivas. En algunas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama triple negativo. Actualmente no existen opciones terapéuticas dirigidas contra el cáncer de mama triple negativo en el mercado. En algunas modalidades, el
- 15 cáncer de mama es un cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Los inventores han demostrado que un extracto de Cannabis tiene eficacia contra las células de cáncer de mama HER2, triple negativo y con receptores hormonales positivos. Además, para extractos ricos en THC (por ejemplo, un extracto que comprende ≥ 0.3 % p/p de la fracción de terpeno, ≥ 50 % p/p de Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC); ≥ 0.3 % p/p de Cannabigerol (CBG); y ≤ 0.5 % p/p de
- 20 Cannabinodiol (CBN)), los inventores han demostrado que el extracto de Cannabis tiene mayor actividad contra las células de cáncer de mama analizadas que el THC solo (ver las Figuras 5-8). Los inventores observaron que el volumen de xenoinjertos ectópicos de células malignas HER2 positivas humanas se reduce después del tratamiento con la composición farmacéutica en volúmenes similares en comparación con el fármaco aprobado lapatinib (ver las Figuras 1, 2 y 3).
- 25 La reducción del volumen del tumor para las composiciones farmacéuticas que comprenden un extracto de Cannabis con alto contenido de THC es mayor que para una dosis equivalente de THC solo.

Los síntomas asociados con el cáncer incluyen pérdida de peso inexplicable, fiebre, fatiga, dolor y cambios en la piel. Los síntomas específicamente asociados con el cáncer de mama incluyen

30 engrosamiento o formación de bultos en el tejido mamario.

Los síntomas del cáncer también se asocian comúnmente con muchas, si no todas, las terapias contra el cáncer existentes, incluidas la quimioterapia y la radioterapia. La presente composición también puede usarse para tratar los síntomas de la terapia contra el cáncer.

Por “cantidad eficaz” se entiende una cantidad suficiente que cuando se administra al paciente se proporciona una cantidad del fármaco para lograr un efecto. En el caso de un método terapéutico, este efecto puede ser el tratamiento del cáncer o un síntoma asociado con el cáncer. Por lo tanto, la “cantidad eficaz” puede ser una “cantidad con eficacia terapéutica”. Por “cantidad con eficacia terapéutica” se entiende una cantidad suficiente que cuando se administra al paciente se proporciona una cantidad de fármaco para tratar la enfermedad o un síntoma de la enfermedad.

Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratamiento”, “tratan” y similares significan afectar a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar o reducir total o parcialmente la gravedad de una enfermedad o síntoma asociado, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad. Una referencia a “tratar” el cáncer abarca por lo tanto: (a) inhibir el crecimiento de células cancerosas, por ejemplo, detener el desarrollo de tumores o un mayor desarrollo; (b) aliviar o mejorar los efectos del cáncer, es decir, provocar la regresión de los efectos del cáncer; (c) reducir la incidencia de metástasis; o (d) evitar que el cáncer o síntoma asociado con el cáncer se produzca en un sujeto predispuesto al cáncer o con riesgo de este, de manera que el cáncer no se desarrolle o se produzca en el sujeto.

El método puede comprender administrar más de una composición farmacéutica de la presente invención al paciente que lo necesite. Por ejemplo, en algunas circunstancias, se prefiere administrar al paciente una composición farmacéutica con alto contenido de THC y una composición farmacéutica con alto contenido de CBD. Estas composiciones pueden administrarse en orden alterno y separadas por un período de tiempo. La composición farmacéutica con alto contenido de THC puede comprender ≥ 50 % p/p de THC, ≥ 0.3 % p/p de CBG, ≤ 0.5 % p/p de CBN y ≥ 0.3 % p/p de fracción de terpeno. La composición farmacéutica con alto contenido de CBD puede comprender ≥ 60 % p/p de CBD, ≤ 3 % p/p de THC, ≤ 0.1 % p/p de CBN y ≥ 0.5 % p/p de fracción de terpeno.

El método puede comprender además administrar un agente activo diferente del extracto de Cannabis. Este agente activo puede administrarse de forma simultánea o consecutiva con el extracto de Cannabis. Por consecutivo se entiende que cada uno del extracto de Cannabis y el otro agente activo se administran por separado y puede ser en diferentes momentos. Típicamente,

cuando el extracto de Cannabis y el otro agente activo se administran consecutivamente, estos se administran dentro de 24 horas, o dentro de 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora entre sí. El extracto de Cannabis puede administrarse antes o después del otro agente activo. Además, la ruta de administración del extracto de Cannabis y del otro agente activo puede ser la misma o diferente.

- 5 En otro aspecto, se proporciona además el uso del extracto de Cannabis en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o un síntoma asociado con el cáncer.

Se proporciona además un kit que comprende en partes separadas:

(a) una cantidad eficaz del extracto de Cannabis; y

- 10 (b) un portador, diluyente, adyuvante, excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el kit puede comprender en una parte separada (b') una cantidad eficaz de un agente activo diferente del extracto de Cannabis. La parte (b') puede incluirse en el kit, además de las partes (a) y (b), o en lugar de la parte (b).

- 15 En otro aspecto, se proporciona la composición farmacéutica para tratar el cáncer o un síntoma asociado con el cáncer. La composición farmacéutica puede ser cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, que comprende cualquier combinación de componentes descrita anteriormente, siempre que comprenda el extracto de Cannabis con la fracción de terpeno especificada. El cáncer y sus síntomas también pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente.

20

EJEMPLOS

La invención se describirá adicionalmente a modo de ejemplos no limitantes. Los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse diferentes modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

- 25 Ejemplo 1 – Composiciones de THC

Se describen las siguientes composiciones de THC:

AZ1 – extracto de la planta de Cannabis Purple Urkle.

AZ2 – extracto de la planta de Cannabis Granddaddy Purple.

AZ3 – extracto de la planta de Cannabis Sensi Star.

- 30 AZ4 – extracto de planta de Cannabis Ogre Kush.

AZ5 – extracto de la planta de Cannabis Harletsu.

AZ6 – extracto de planta de cannabis ACDC.

Componente	AZ1	AZ2	AZ3	AZ4	AZ5	AZ6
<i>Cannabinoides¹</i>	% en peso ³	% en peso ³	% en peso ³	% en peso ³	% en peso ³	% en peso ³
THCA	0.345	0.497	2.918	0.002	1.161	0.275
THC	55.131	75.442	65.066	75.127	2.876	2.717
THCV	0.000	0.899	0.436	0.265	0	0
CBD	0.000	0.000	0.000	0.000	65.304	61.298
CBDA	0.000	0.000	0.000	0.000	0	0.239
CBG	0.367	2.047	2.525	1.453	1.563	1.187
CBGA	--	0.000	1.252	--	0.176	0
CBN	0.000	0.637	0.433	0.052	0	0
CBC	0.000	0.995	0.747	1.092	3.303	0.123
Terpenos ²						
α -bisabolol	0.018	0.016	0.007	0.013	0.006	0.016
canfeno	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0
δ -s-careno	0.000	0.004	0.001	0.000	0.010	0.005
β -cariofileno	0.195	0.220	0.053	0.226	0.080	0.195
Óxido de cariofileno	0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.004
p-cimeno	0.018	0.000	0.000	0.071	0.003	0.004
geraniol	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0
guaiol	0.000	0.026	0.009	0.006	0.008	0.037
α -humuleno	0.056	0.072	0.023	0.044	0.029	0.062
isopulegol	0.002	0.007	0.004	0.000	0.005	0.008
D-limoneno	0.000	0.025	0.015	0.000	0.033	0.035
linalool	0.062	0.113	0.026	0.070	0.001	0.056
β -mirceno	0.002	0.007	0.003	0.007	0.009	0.009
nerolidol 1	0.036	0.071	0.020	0.001	0.015	0.011
nerolidol 2	0.008	0.009	0.005	0.000	0.004	0.007
ocimeno	0.005	0.012	0.032	0.030	0.027	0.009
α -pineno	0.001	0.004	0.000	0.003	0.004	0.005
β -pineno	0.032	0.066	0.093	0.283	0.132	0.125
α -terpineno	0.001	0.003	0.000	0.001	0.011	0.005
γ -terpineno	0.001	0.003	0.001	0.000	0.006	0.004
terpinoleno	0.002	0.006	0.006	0.025	0.144	0.006
Terpenos totales	0.442	0.666	0.300	0.783	0.531	0.601
total	56.285	81.185	73.677	78.773	74.913	66.442

Notas: (1) Los cannabinoides se detectaron mediante el uso del análisis por HPLC, una cantidad informada como 0 % en peso indica que el compuesto no se detectó o está presente en una cantidad por debajo del límite de detección de la HPLC; (2) Los terpenos se detectaron mediante el uso del

análisis de GC, una cantidad informada como 0 % en peso indica que el compuesto no se detectó o está presente en una cantidad por debajo del límite de detección del GC; (3) Para permitir la variación Natural, cantidad dentro de +/- 10 %, +/- 25 % o +/- 50 % de los valores informados.

Ejemplo 2 – Estudio in vivo que compara composiciones que comprenden un extracto de

5 Cannabis, THC solo y lapatinib contra el volumen de tumor HER2 positivo

Metodología. Se inyectaron por vía subcutánea 5x10⁶ células de adenocarcinoma HER2 de mama humanas BT474 viables en el flanco derecho de ratones atímicos de 6 semanas de edad. Cuando los tumores alcanzaron alrededor de 200 mm³, los animales se asignaron al azar a los siguientes grupos experimentales y los tratamientos indicados se iniciaron y se mantuvieron durante 4

10 semanas:

VEHÍCULO: aceite de sésamo (vehículo de THC, 3 veces/semana) + hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5 % + Tween 80 al 0.1 %, en agua (vehículo de Lapatinib, diariamente)

LAPATINIB (100 mg/Kg, diariamente)

THC (45 mg/Kg, 3 veces/semana)

15 THC+LAPATINIB

AZ de THC (45 mg/Kg de THC, 3 veces/semana). AZ de THC comprende vehículo (aceite de sésamo) y AZ1 como se describe en el Ejemplo 1.

AZ de THC + LAPATINIB

Todos los tratamientos se administraron por sonda oral. Los tumores se midieron de forma

20 rutinaria con un calibrador externo, y el volumen se calculó como $(4\pi/3) \times (\text{ancho}/2)^2 \times (\text{largo}/2)$.

Los resultados se muestran en las Figuras 1-4. En la Figura 1 puede observarse que el tratamiento con la composición de AZ de THC produce una mayor reducción del volumen del tumor que el tratamiento con los tratamientos de THC solo y de vehículo solo. Además, la eficacia de AZ de THC es aproximadamente la misma que la de lapatinib aprobado para quimioterapia (ver las

25 Figuras 2-4). Además, estos datos sugieren que la terapia de combinación de AZ de THC y lapatinib no es perjudicial (Figura 3).

Ejemplo 3 – Estudio in vitro de la eficacia de THC puro y de extracto de Cannabis (extracto rico en THC) contra diversas células de cáncer de mama

Las células cancerosas se sembraron en placas a una densidad de 5,000 células/cm² y se incubaron

30 en el medio indicado a continuación durante 24 horas a 37 °C y atmósfera de CO₂ al 5 %:

	LÍNEA CELULAR	MEDIO DE CULTIVO	COMPLEMENTOS
ER+/PR+	MCF7	MEM	FBS al 10 % 50 U/ml de P/S 2 mM de L-Glutamina 10 µg/ml de Insulina
	T47D	RPMI	FBS al 10 % 50 U/ml de P/S 10 µg/ml de Insulina
HER2+	HCC 1954	RPMI	FBS al 10 % 50 U/ml de P/S
	SKBR3	McCoy's 5A	FBS al 10 % 50 U/ml de P/S Glutamina al 1 %
Triple negativa	MDA-MD-231	DMEM	FBS al 10 % 50 U/ml de P/S
	SUM 159	Ham's F12	FBS al 5 % 50 U/ml de P/S 5 µg/ml de Insulina 0.5 µg/ml de HC

FBS: suero fetal bovino; P/S: penicilina/estreptomicina; HC: hidrocortisona

Las células se transfirieron después a un medio libre de suero durante 5 horas y después de eso, se desafiaron con los tratamientos correspondientes (THC puro, extracto rico en THC (AZ1) o el vehículo correspondiente -DMSO-). La viabilidad celular se determinó después de 24 horas de incubación con los diferentes tratamientos mediante tinción con cristales violetas: Se añadió a los pocillos 0.1 % de cristal violeta en metanol al 20 %, y después de una incubación de 20 minutos a temperatura ambiente, las células teñidas se resuspendieron en metanol. La viabilidad celular se determinó mediante la medición de la absorbancia a 570 nm, y se expresó como % frente a células tratadas con vehículo (establecido al 100 %).

Los resultados de estos experimentos se muestran en las Figuras 5-7. En cada experimento, el extracto de Cannabis demostró una mejor eficacia en relación con el THC solo. El extracto de Cannabis demostró una mejor eficacia en relación con el THC solo contra cada una de las células de cáncer de mama HER2 positivas (figura 5), triple negativo (figura 6) y con receptores hormonales positivos (figura 7) analizadas.

Los resultados de este ejemplo se resumen en la Figura 8, que muestra que el extracto de Cannabis es eficaz contra todas las líneas celulares de cáncer analizadas.

A menos que el contexto lo requiera de otra manera, todos los porcentajes mencionados en la presente descripción son porcentajes en peso de la composición farmacéutica.

- 5 El término “aproximadamente”, cuando se usa para describir un valor, significa preferentemente una cantidad dentro de $\pm 10\%$ de ese valor.

Los términos “un”, “una” y/o “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención y las reivindicaciones que siguen deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente descripción o claramente se contradiga por el contexto.

Debe entenderse que, si se menciona alguna publicación de la técnica anterior en la presente descripción, tal referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en la técnica, en Australia o en cualquier otro país.

- 15 En las reivindicaciones que siguen y en la descripción anterior de la invención, excepto cuando el contexto lo requiera de otra manera debido al lenguaje expreso o la implicación necesaria, la palabra “comprender” o variaciones como “comprende” o “que comprende” se usan en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características establecidas pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales en diversas modalidades de la invención.